Probleme der Ovo-Implantation bei den Säugetieren

Von F. STRAUSS

Naturhistorisches Museum Bern

Eingang des Ms. 25. 4. 1980

Abstract

Ovo-implantation problems of the mammals

Reviewed were the results of mammalian ovo-implantation experiments. Germ and endometrium set up a mutual biological system for nidation and implantation. The endometrium is subdivided in four zones for understanding its cyclic activities. The secretory phase is called pregravid phase. The germ lying free in the uterine cavity is in neutral stage. During its receptive stage the uterus reacts upon the germ on an harmonic synchronized action of estrogen and progesterone. After this phase the uterus turns over to the non-receptive stage. Nidation and implantation is preceded by the preimplantative phase divided in a transport, preattachment, early attachment and late attachment stage. Implantation begins with the invasion stage. Delayed implantation is caused by a not yet harmonic synchronization of the steroids. The topographic position of the nidation/implantation site depends on the disposition of the endometrial bloodvessels and, therefore, on the relative biochemical and biophysical situation influencing also the topographic position of the inner cell mass.

In einer auch heute leider noch weit verbreiteten Vorstellung über die Ovoimplantation wird der sich im Endometrium festsetzende Keim gern mit einem malignen Tumor verglichen. Der Trophoblast wird dabei den Geschwulstzellen gleichgesetzt. Man kam so zur Auffassung, der Keimling fresse sich aktiv unter zerstörender Wirkung in die aufnahmebereite, aber passive Schleimhaut ein. Die entwicklungsgeschichtliche Forschung der letzten 30 Jahre, die sowohl auf vergleichend-embryologischen als auch auf experimentell-physiologischen Untersuchungen basiert, hat eine ebenso grundsätzliche wie radikale Umstellung unserer Ansichten über die Einbettung ausgelöst. Dabei ergab sich deutlich, daß Keim *und* Endometrium an der Implantation beteiligt sind und daß beide Organismen ein eng gekoppeltes biologisches System bilden, das schon in der Praeimplantationsphase wirksam ist. Bereits in diesem Stadium wirken Keim und Genitaltrakt aufgrund ihrer differenten biochemischen Konstitution zusammen, wobei die für den Uterus spezifischen Proteine, wie z. B. das Uteroglobin, eine wesentliche Rolle spielen. Ebenso sollen immunologische Faktoren beteiligt sein (BEIER 1976; YOSHINAGA 1976). Ferner kann bei der Maus auch der Geruch eines Männchens während der Laktation die implantativen Vorgänge auslösen, weil es dadurch zur Gonadotropinabgabe mit nachfolgender Oestrogenausschüttung kommt (BLOCH 1973). Von großer praktischer und theoretischer Bedeutung ist immerhin die Feststellung, daß der eingebettete Keim ein homologes, von der Wirtin toleriertes Transplantat ist, bei dem der Trophoblast die Verbindung zum Wirtsgewebe herstellt. Deswegen wird er gern mit dem cancerogenen Gewebe in Parallele gesetzt. Die so relativ neuen Beiträge zur Nidation, Implantation und Ontogenese des Säugerkeimes verlangen daher gebieterisch eine Revision unserer Vorstellungen über die Ovoimplantation, bei der das Zusammenspiel sowohl von Uterus und Keim als auch der chemischen und mechanischen Komponenten zu berücksichtigen ist (BÖVING 1965).

U.S. Copyright Clearance Center Code Statement: 0044-3468/81/4602-0065 $ 2.50/0
Z. Säugetierkunde 46 (1981) 65–79

ISSN 0044–3468/InterCode: ZSAEA 7

Unter dem Gesichtswinkel einer synthetischen Betrachtung dieser Vorgänge sind die am weiblichen Genitale ablaufenden zyklischen Prozesse nur als Vorbereitungen auf eine Gravidität verständlich. Obwohl die grundsätzlichen Vorgänge bei allen Placentaliern sehr ähnlich sind, kommen erhebliche art- und gruppenspezifische Unterschiede vor.

Vorgängig der Besprechung der Einnistung und Einpflanzung ist die funktionelle und mikrotopographische Disposition des Endometriums zur Keimaufnahme zu betrachten. Zum Verständnis der maternen Vorgänge bei der Implantation ist es zunächst erforderlich, das Endometrium aufgrund seiner Reaktionsbereitschaft und der darauf basierenden Reaktionsfähigkeit in Schichten zu gliedern. Die 1930 von Schröder verdienstvoll getroffene Einteilung der uterinen Schleimhaut beim Menschen, wie sie prinzipiell für jeden Säugerfruchtträger gilt, in die oberflächennahe Zona functionalis und die tiefe Zona basalis reicht heute nicht mehr aus, um die entscheidenden Wandlungen am Endometrium in den verschiedenen Funktionsphasen klar zu erfassen. Die unter dem Einfluß des ovariellen Steroidhormons Progesteron stehende endometrale Sekretionsphase oder praemenstruelle Phase ist bei richtiger funktioneller Bewertung als praegravide Phase zu bezeichnen. Innerhalb des Rahmens artspezifischer Unterschiede bedienen sich die Placentologen heute gern einer Vierteilung des Endometriums (Bartelmez 1957). Zur ersten, d. h. obersten, Schicht gehört das uterine Oberflächenepithel mit einer dünnen, unmittelbar anschließenden Bindegewebslage. Während der praegraviden Phase wird diese Schicht zur Vorbereitung einer möglichen Nidation oder Implantation aufgelockert und gleichzeitig vaskularisiert. In der zweiten Schicht liegen die mündungsnahen Abschnitte der Uterindrüsen, zwischen denen das Stroma recht breite Gefäßstraßen bildet. In diesen wandeln sich unter Progesteronwirkung die Fibrocyten zu Praedecidualzellen um. In der dritten Zone finden sich die aktiven Drüsenabschnitte, die sich in der praegraviden Phase stark torquieren und ihr leicht visköses und lipoidhaltiges Sekret intraglandulär anhäufen. Dadurch wird das Stroma zu schmalen Septen zusammengedrängt. Zone II und III entsprechen der alten Functionalis. Die tiefste Schicht oder Zone IV entspricht der Basalis; sie ist durch derbes Bindegewebe und die Drüsenendstücke gekennzeichnet. Diese scheiden in der follikulären Phase unter Oestrogenwirkung ein dünnflüssiges, glykogen- und mucinhaltiges Sekret ab, das vor allem zur Zeit der Ovulation abgegeben wird; möglicherweise dient es der Aktivierung der Spermien. Bei *Macaca mulatta* läuft die Zellteilung in den 4 Mucosaschichten nicht synchron ab (Bensley 1951); die dabei auftretende Kernvergrößerung kann der gesteigerten funktionellen Inanspruchnahme entsprechen (Strauss 1960). In den unter dem Einfluß des wachsenden Gelbkörpers sezernierten Stoffen des Endometriums sehen wir heute im Gegensatz zu älteren Auffassungen Nähr- und Wirkstoffe für den sich möglicherweise implantierenden Keim und nicht mehr Degenerationsprodukte.

Während der praegraviden Phase entspannt sich durch kulissenartiges Auseinanderziehen das Myometrium in dem Maß, in dem sich das Endometrium verdickt, so daß sich der Fruchthalter als Ganzes vergrößert. Recht ähnliche Verhältnisse, wie sie besonders charakteristisch für den Menschen sind, treffen wir bei den kurzschwänzigen Spitzmäusen und gewissen Desmodonditae. Die myometrale Aufweitung legt bei *Homo* die morphologische Basis des Hegar'schen Schwangerschaftszeichen. Alle diese zyklischen Veränderungen, die in der Luteinphase ablaufen, sind deutlich vom Nidations- und Implantationsstadium zu unterscheiden; sie sind, wie sich immer wieder bestätigt, wie z. B. bei Microchiroptera und *Oryctolagus*, bei den Mammalia prinzipiell gleich.

Da zwischen Eintritt des Keimes in den Uterus und seiner Anheftung bzw. Einpflanzung bei allen Säugern stets eine gewisse Zeit, je nach Species verschieden lange Zeit verstreicht, beim Mensch z. B. 3 Tage, sind gegenüber den praegraviden Veränderungen die praeimplantativen Anpassungen des Uterus abzugrenzen; sie sind nach eingetretener Befruchtung und nach Untersuchungen an Microchiroptera, *Oryctolagus* und Tenrecidae (Feremutsch 1948; Gopalakrishna 1949; Parry 1950) bei den Mammalia bei artspezifischen Unterschieden etwa gleich. Die Keime lösen durch ihre Enzyme und ihren Stoffwechsel die mütterliche Re-

aktion aus (Yoshinaga 1976), wofür die Anwesenheit des oder der Keime verantwortlich ist. Sie stellt sich ein, bevor es zum geweblichen Kontakt zwischen Keim und Schleimhaut kommt. Die praeimplantativen Erscheinungen sind dadurch charakterisiert, daß sie z. B. als Taschenbildungen des Epithels oder als subepitheliale Stromaverdichtungen und anderes mehr auftreten. Sie lassen sich nicht auf nur matern-hormonalem Weg zustande gekommen erklären, weil sie an die Anwesenheit eines Keimlings in utero gebunden und möglicherweise von dessen biochemischem Zustand abhängig sind.

Grundsätzlich sind, bevor es zur Nidation und Implantation kommt, auch die ersten Entwicklungsvorgänge bei fast allen Eutheria gleich. Diese Schritte bedeuten die mitotische Vermehrung der ursprünglich zweizelligen Zygote zu einem aus vielen Zellen, den Blastomeren, bestehenden Keim, der Morula, die sich durch Zusammenfluß interzellulärer Hohlräume zur Blastocyste differenziert. An dieser Keimblase sind schon früh zwei Zellarten zu erkennen: a. eine periphere, aus kubischen oder platten Zellen, dem Trophoblasten, bestehende Lage, welche die Keimblasenhöhle umhüllt; b. eine innere und kleinere, zunächst weniger differenzierte Zellanhäufung, dem prospektiven Embryoblast. Dieser ist an der inneren Oberfläche des Embryonalpoles der Keimblase mit dem Trophoblasten, dem Nährblatt, verbunden. Noch vor der Einbettung setzt bei den meisten Säugetieren an der inneren Zellmasse eine Differenzierung ihrer Elemente ein, die schrittweise zu den Primordien der Keimblätter führt.

Wenn der lebensfähige und noch kaum differenzierte Rattenkeim unimplantiert in der Uteruslichtung zu finden ist, befindet er sich im sog. *neutralen Entwicklungsstadium,* mit dem er schon eine deciduale Reaktion auslösen kann. Dies setzt allerdings voraus, daß der Fruchthalter auf die Keimanwesenheit reagiert, was auch durch eine kräftige elektrische Stimulation ausgelöst werden kann (Krehbiel 1941). Gelangen die Keime erst am 4. oder 5. Trächtigkeitstag in den Fruchthalter, implantieren sie sich unverzüglich; das setzt eine entsprechende Bereitschaft des Uterus voraus, weshalb diese Phase *uterines Aufnahmestadium* genannt wird. Zu dieser Zeit befindet sich der Uterus in der unter Progesteroneinfluß stehenden Luteinphase. Damit in dieser Phase die Keimeinnistung einsetzen kann, ist eine zeitlich genaue Oestrogen-Abgabe erforderlich. Dies trifft bei der Ratte in den letzten Stunden des 4. Schwangerschaftstages zu, womit die endometrale Reaktionsbereitschaft zur Keimannahme geschaffen ist. Entspricht zu dieser Zeit der erforderliche Progesteronspiegel nicht dem für die Einbettung erforderlichen Oestrogen-Niveau oder setzt die Oestrogen-Inkretion zu spät ein, erfolgt keine Implantation. Wird jedoch innert der nächsten 24 Stunden der für die Nidation notwendige Spiegel der ovariellen Steroidhormone erreicht, ist das Endometrium noch entsprechend stimuliert und die Einnistung kann beginnen. Nach Ablauf von weiteren 12 Stunden ändert sich allerdings die hormonale Situation, wodurch der Uterus ins *nichtaufnahmefähige Stadium* übertritt. In dieser Phase erfolgt weder eine Implantation, noch kommt es zu einer Decidualisierung und die Keime degenerieren (Psychoyos 1966). Daraus wird klar ersichtlich, daß es bei *Rattus rattus* für das Zustandekommen der Implantation der „harmonisch synchronisierten" Wirkung von Oestrogen und Progesteron bedarf, wie das schon Bloch (1959) zeigen konnte und kürzlich Boshier (1979) bekräftigte. Für den weiteren Ablauf der Implantation ist nur noch Progesteron erforderlich, wobei möglicherweise Vitamin B12 mitspielt (Lutwak-Mann 1959). Während der verzögerten Implantation von *Mus musculus* ist die CO_2-Produktion der Blastocysten gegenüber sich zur gewohnten Zeit einpflanzenden Keimen herabgesetzt. Dieser Unterschied des embryonalen Stoffumsatzes wird auf den in dieser Phase nicht harmonisch synchronisierten Oestrogen- und Progesterongehalt, worauf auch die reduzierte Proteinsynthese basiert, zurückgeführt (Psychoyos 1967; Torbit und Weitlauf 1974; Weitlauf 1973, 1974). Vermutlich bestehen bei den verschiedenen Species keine grundsätzlichen Unterschiede der endokrinen Bedingungen der Einnistung und Einbettung, sondern nur Differenzen der gegenseitigen Proportionen der Steroidhormone (Bloch 1959). Die Implantation hängt somit bei Maus und Ratte von der kritischen Zeit der embryonalen und endome-

tralen Entwicklung ab; dabei kann der implantationsreife Keim für geraume Zeit auch auf die entsprechende Aufnahmebereitschaft des Endometriums warten, weil er sich in einem Uterus nicht einpflanzen kann, der das Aufnahmestadium noch nicht erreicht oder schon passiert hat (BIGGERS 1976; BUCHANAN 1969). Das uterine Aufnahmestadium ist histologisch mit der Pontaminblau-Reaktion nachweisbar, die eine verstärkte Permeabilität der endometralen Kapillaren anzeigt (PSYCHOYOS 1960). Zur Einleitung der Implantation wird nach Versuchen mit praeimplantativen Ratten-Blastocysten vermutet, daß die meisten Säugerkeimblasen, wie z. B. *Mesocricetus auratus,* zur Steroidgenese fähig sind (DICKMANN und DEY 1974). Die hormonalen Voraussetzungen der Praeimplantationsphase können so heute als wohlfundiert angesehen werden (MCLAREN 1970).

Da, wie schon angedeutet, das implantative Geschehen nicht in kürzester Frist abläuft, hat es sich, um den Ablauf der Praeimplantation aufgrund von Untersuchungen an Fledermaus, Frettchen, Gürteltier, Kaninchen, Mausmaki, Ratte und Rind in ein *Transport-, Vorkontakt-* (preattachment stage), *Appositions-* (early attachment stage) und *Adhäsionsstadium* (late attachment stage) zu unterteilen. Den praeimplantativen Phasen folgt bei der Entwicklung einer syndesmo-, endothelio- und haemochorialen Placenta des *Invasionsstadium* (BÖVING 1965; LEISER 1975; TACHI et al. 1976), mit dem erst die Implantation beginnt. Im Appositions- und Adhäsionsstadium kommt es nur zu einer Anlagerung des Trophoblasten an das uterine Epithel, d. h. zu einer einfachen Verbindung (ENDERS und SCHLAFKE 1965, 1967, 1969) beider Membranen, die man jetzt mit dem Begriff ,,Nidation" von dem tiefer greifenden Prozeß der Implantation auch nomenklatorisch zu unterscheiden sucht.

Bisher wurden die Begriffe ,,Implantation" (= Einpflanzung) und ,,Nidation" (= Einnistung) unter Außerachtlassung der tatsächlichen Verhältnisse gleichbedeutend für Keimanlagerung und Keimeinbettung angewandt. Da sich die beiden Vorgänge in ihrem Resultat nicht entsprechen, d. h. der Trophoblast sich bei der epitheliochorialen Placentation, ohne es zu durchsetzen, nur mit dem uterinen Epithel verbindet, ist es angezeigt, den Ausdruck Nidation für die verschiedenen Formen der Keimanlagerung zu verwenden und den Ausdruck Implantation für das tatsächliche Geschehen der Einbettung, d. h. für den durch die Invasion erreichten Zustand zu gebrauchen (LEE et al. 1977).

Das Vorkontaktstadium ist gerade beim Rind, das eine epithelio- (syndesmo-) choriale Placenta aufbaut (MOSSMAN 1937), dadurch charakterisiert, daß der Trophoblast noch keine Verbindung mit dem Uterusepithel aufgenommen hat. In den Karunkeln und den interkarunkulären Arealen ist zu dieser Zeit apikal alkalische Phosphatase nachzuweisen (LEISER und WILLE 1975 a). Im Appositionsstadium verbindet sich der Trophoblast derart mit dem uterinen Epithel, daß er sich im Laufe der weiteren Entwicklung normalerweise nicht mehr verschieben kann. Mikrozotten des Uterusepithels bilden dabei die ersten punktförmigen Kontaktstellen mit dem Trophoblasten. Im vorgerückten Appositionsstadium kommt es zu vermehrter Berührung, indem sich die Zellmembranen beider Epithelien über längere Strecken flach aneinanderlegen; dabei breitet sich ein beide deutlich verbindender Niederschlag von alkalischer Phosphatase aus (LEISER und WILLE 1975 a). Die in dieser Phase vorwachsenden Cytoplasmaprotrusionen sind auch am menschlichen Syntrophoblasten zu beobachten. Am Rindertrophoblasten erscheinen in diesem Stadium zunehmend morphologische Veränderungen, die im Dienst des feto-maternen Stoffaustausches stehen, worauf auf sauere Phosphatase positiv reagierende Golgi-Bläschen, Lysosomen und Sekretgranula hinweisen. Dies ist als Entwicklungsbeginn der Histotrophe zu deuten, der gegen Ende dieser Phase durch Zellzerfall die Bildung von Uterinmilch folgt. Der Nachweis von sauerer Phosphatase in den Trophoblastriesenzellen spricht für sekretorische Vorgänge in diesem Epithel (LEISER und WILLE 1975 b). Im Adhäsionsstadium ist dann die Verbindung zwischen maternem und fetalem Epithel infolge der Interdigitation beider Gewebe so eng, daß eine Lösung nicht mehr möglich ist. Die in diesem Stadium ablaufende Weiterentwicklung der beiden benachbarten Epithelien und der dazwischenliegenden Kontaktzone bedeutet generell das Ende der Nidation, worauf erst mit dem Invasionsstadium die Implantation einsetzt.

Die Stadienfolge der Praeimplantation läßt sich auch bei der Hauskatze, die eine endotheliochoriale Placenta entwickelt, verfolgen (Leiser 1979). Bei ihr beginnt die Vorbereitung der Implantation 12 ½ Tage post coitum mit einer Vorkontaktphase, in der es am Trophoblasten zu feinstrukturellen Sekretionserscheinungen kommt. Das Uterusepithel resorbiert zunächst; erst nach einer gewissen Umwandlung kommt es wie am Drüsenepithel auch bei ihm zur Sekretion. Im initialen Appositionsstadium heftet sich der Keim am Endometrium an. Der jetzt deutlich resorptive Trophoblast kontaktiert nun mikrovillifrei das interglanduläre Bindegewebe. Während der folgenden Adhäsionsphase bilden sich zusätzliche Verbindungen zwischen dem jetzt stark proliferierenden Trophoblasten und dem symplasmatisch veränderten Uterusepithel aus, das mit der am 14. Tag p.c. einsetzenden Invasionsphase völlig abgebaut wird. Infolge dieser Auflösung kann nun der aus dem Cytotrophoblast entstehende Syntrophoblast (Arey 1959) bis zum mütterlichen Gefäßendothel vordringen.

Beim Gebrauch der Ausdrücke Symplasma und Syncytium folge ich, obwohl zwischen beiden kein grundsätzlicher Unterschied besteht, Amoroso (1952) und Larsen (1970), welch letzter ausführlich die Bildung der mehrkernigen Zellen schildert; zur nomenklatorischen Differenzierung vom Syntrophoblasten nennen beide das gegen Ende der Keimanlagerung durch Auflösen der Zellgrenzen veränderte uterine Epithel Symplasma.

Die Einnistung des Säugerkeimes ist von dem koordinierten Zusammenspiel endokriner und humoraler Faktoren abhängig und tritt meist wenige Tage oder Wochen nach der Ovulation und Befruchtung ein. Doch kommen physiologische Ausnahmen von dieser ,,Regel" vor, die *verzögerte Implantation* oder delayed implantation oder Keimruhe genannt werden. Die verzögerte Implantation wurde bereits 1651 erstmals von William Harvey beobachtet. 200 Jahre später interessierte sich der berühmte Embryologe Theodor Bischoff (1854) und um die letzte Jahrhundertwende der Biologe Retzius eingehend für dieses damals überraschende Phänomen. Die verzögerte Implantation führt zur sog. verlängerten Tragzeit, die bei Bären, Equiden, Marderarten, Marsupialiern (*Megaleia rufa, Protemnodon eugenii, Setonix brachyurus*), fast allen Robben, dem Gürteltier, dem Reh u.a. mehr vorkommt. Beim Reh z.B. erfolgt die Begattung gewöhnlich im Juli oder August, die Implantation jedoch erst im Dezember. Der Dachs wird ebenfalls im Hochsommer gedeckt, doch bleibt die Blastocyste bis zum Januar frei im Uterus liegen. Zwei Brunftzeiten dagegen hat der Hermelin: wird er im Spätwinter begattet, so trägt er zwei Monate, erfolgt der Deckakt im Sommer, dauert die Schwangerschaft 8–9 Monate, wovon 6–7 Monate auf die Entwicklungsruhe fallen.

Ursprünglich sah man die Verzögerung der Einnistung nur in einer ungenügenden Funktion des Corpus luteum, da es während dieser Vorkontaktphase des Praeimplantationsstadiums kleinzellig und gefäßarm bleibt. Die Zufuhr hoher Progesterondosen beeinflußte jedoch die verzögerte Implantation nicht. Deshalb nahm Wimsatt (1975) an, daß die Kontrolle der verzögerten Implantation auf der nicht übereinstimmenden Aktivität von Oestrogen und Progesteron beruht, wobei jedoch die Reaktion von Blastocyste und Uterus nicht bei allen Species gleich sein muß. Bei *Dasypus novemcinctus* enthält die Hypophyse während der verzögerten Implantationsphase deutlich mehr LH als diejenige der Tiere, die nicht ovuliert haben, d.h. kein Corpus luteum besitzen. Dieser Befund steht zu der Tatsache in Widerspruch, daß bei der Maus mit induzierter verzögerter Implantation ein reduzierter LH-Gehalt nachgewiesen ist. Dies beruht möglicherweise darauf, daß bei *Mus musculus* infolge der Gelbkörper-Aktivität mehr LH in der Hirnanhangsdrüse zurückgehalten wird als beim Gürteltier (Labhsetwar und Enders 1969). Bei den Equiden fällt die Implantation mit einem neuen Oestrogengipfel zusammen; auch bei der Kuh kommt es im Adhäsionsstadium zu einem leichten Oestrus, wie das auch für *Arctocephalus pusillus* nachgewiesen ist (Rand 1955). Daraus dürfen wir folgern, daß die Neben- oder Scheinbrunft bei Tieren mit verlängerter Tragzeit die zur Implantation erforderliche ,,harmonische Synchronisation" von Oestrogen und Progesteron bewirkt. Während der bei der Ratte induzierten verzögerten Implantation kommt es zur Ausbildung eines dicken uterinen Teppichs epithelialer Mikro-

zotten, die eine ähnliche Aufgabe wie die von LEISER und WILLE (1975b) beschriebenen Protrusionen haben dürften und sich unter Progesteroneinfluß entwickeln. Unter der freien Oberfläche finden sich zahlreiche Mitochondrien und Vesiculae für die Pinocytose. Obwohl die Drüsenlumina von PAS-positivem Material erfüllt sind, fehlen Anzeichen einer Drüsenaktivität (PSYCHOYOS und MANDON 1971; WARREN und ENDERS 1964).

Versuchsergebnisse mit Rattenblastocysten machen es wahrscheinlich, daß der bei verzögerter Implantation „ruhende Uterus" transferierte „aktive Blastocysten" ins Ruhestadium versetzt, während der „aktive Uterus" „ruhende Blastocysten" aktiviert und den Trophoblasten zur Einbettung stimuliert. Diese Ansicht stützt auch die Auffassung, daß bei *Rattus rattus* die Reife des Trophoblasten Voraussetzung für die Lösung der Membrana pellucida ist, die primär sowohl am embryonalen als auch am abembryonalen Pol abgestoßen werden kann (DICKMANN 1968; DICKMANN und DE FEO 1967).

Ein Keim, d.h. ein vitaler Organismus, ist jedoch nicht unbedingt zur Auslösung der praeimplantativen Reaktion erforderlich; eine der spezifischen Keimgröße entsprechende Glas- oder Kunststoffperle kann die gleichen Veränderungen auslösen. Es dürfte wahrscheinlich auch der mechanische Reiz eine wesentliche Rolle spielen (MCLAREN 1970). Ein solcher Fremdkörper löst in der praegraviden und reaktionsbereiten Schleimhaut die Bildung einer „Placenta materna" aus, die in Bezug auf die geweblichen Veränderungen und den Aufbau des Gefäßnetzes weitgehend einer decidualen Reaktion gleicht. Die deciduale Reaktion darf heute eher als Abwehr- denn als Empfangseinrichtung angesehen werden (FRIDHANDLER 1968): so konnte z.B. GLENISTER (1961) *Oryctolagus*-Blastocysten ohne deciduale Reaktion im umgekehrten Endometrium zum Anheften bringen. Die Decidualisierung ist an eine Reihe von Vorgängen gebunden, die bei der zyklierenden Ratte mit der zur Zellteilung führenden Oestrogenwirkung einsetzt. So kommt es zur Bildung der Praedecidualzellen, die im Praegravidum ohne sich weiter zu teilen, Desoxyribonukleinsäure synthetisieren. Der Reiz zur Bildung der primären Deciduazellen soll durch Histamin geschehen. Ausgedehnte Untersuchungen (BÖVING 1964), die allerdings nicht unwidersprochen blieben, lassen annehmen, daß Histamin dabei als Wegbereiter oder Auslöser des Reaktionssystems mit im Spiele sein könnte. Die Histaminabgabe soll durch das Wechselspiel der Blastocyste mit dem Endometrium ausgelöst werden (SHELESNYAK et al. 1970). Der endometralen Antwort wegen werden jene artifiziell ausgelösten Bildungen auch „Deciduome" genannt, die später mit Blutaustritt abgestoßen werden. Daraus darf man schließen, daß der bei der Implantation von Nagern gelegentlich auftretende Blutaustritt bis zu einem gewissen Grad ein vom decidual veränderten Endometrium selbständig gesteuerter Mechanismus ist und zur Auslösung nicht unbedingt des Trophoblasten bedarf. In der Bildung von Deciduomen bestehen allerdings gewisse artspezifische Unterschiede, wie z.B. bei der Ratte und dem Meerschweinchen (BLANDAU 1949): sie können auf einer entsprechenden Differenz der Reaktionsfähigkeit des Endometriums beruhen (STRAUSS 1944). Sobald bei *Homo sapiens* der Höhepunkt der Luteinphase überschritten ist, setzen etwa um den 24. Zyklustag mit und ohne Gravidität im Uterus gewisse, noch heute als Rückbildungsvorgänge gedeutete Vorgänge ein. Dabei erfolgt trotz Implantation um die Zeit der ersten ausbleibenden Menstruation nicht selten ein kurzer, als Implantationsblutung bezeichneter Blutaustritt. Ob die erwähnten regressiven Veränderungen jedoch nur eine Bedeutung für die ohne Einbettung in etwa 3–4 Tagen zu erwartende mensuelle Blutung haben oder ob sie im Fall einer Nidation nicht auch wesentlich für den Fortgang der Keimhaftung und ersten Keimernährung sind, erscheint mir nicht ausgeschlossen.

Trotz einer gewissen Einheitlichkeit der Decidualisierung und Implantation bestehen bei den verschiedenen Säugergruppen beachtliche Unterschiede, die von den daran beteiligten zellulären Elementen mit ihren spezifischen Kennzeichen und ihrem cytoplasmatischen Verhalten ausgehen. Darauf könnten die Zeitdifferenzen zwischen Ovulation und Nidation/Implantation beruhen, die bei *Homo* und den Rodentia etwa 6 Tage, bei den Carnivora ca. 2 Wochen und bei den Tieren mit verzögerter Implantation 2–10 Monate (BIGGERS 1976)

betragen, wobei noch keine Verteilung der Blastocysten stattgefunden hat (Harrison und Neal 1959). Trotz der noch nicht erfolgten Kontaktaufnahme mit dem Endometrium nehmen beim Dachs die Blastocysten an Größe zu (Mayer 1959). Diese praeimplantative Volumenzunahme des Keimes kann sich sowohl auf die Protein- (oder Glykoprotein-) Passage als auch auf die Phosphataufnahme, wie sie beim Kaninchen mit der noch vorhandenen Membrana pellucida nachgewiesen ist (Hastings 1974; Hastings und Enders 1974; Lutwak-Mann 1959), zurückzuführen sein. Müller (1964) konnte zeigen, daß an der diploid gewordenen Zygote von *Rattus rattus* verstärkte Stoffwechselvorgänge einsetzen, die z.Zt. der Einbettung an Embryo- und Trophoblast zu einem erhöhten Proteinumsatz führen. Dabei ist in dieser Phase der Eiweißumsatz doppelt so hoch wie in den peripheren Deciduazellen. Als Nährstoff der Mausembryonen während der Praeimplantationsphase ist auch an Glukose zu denken, die im 8-Zellenstadium als einzige Energiequelle dient und entsprechend auch oxidiert wird (Brinster 1967). Nach bisher vorliegenden Ergebnissen sieht es so aus, als bestünde innerhalb bestimmter Grenzen eine biochemische, entwicklungsmäßige und morphologische Ähnlichkeit zwischen den Praeimplantationsstadien der Eutheria. Für seine Entwicklung, bei der es unter Enzymeinfluß zur Glykoprotein- und Nukleinsäure-Synthese kommt, bedarf der Keim sowohl der Aminosäure als auch der Energie, wofür ihm Pyruvat aus dem *Krebs*zyklus als Lieferant dienen dürfte. Weiter sind Calcium, Kalium, Magnesium und Phosphat erforderlich. Diese aus dem Endometrium kommenden Nähr- und Wirkstoffe hängen weitgehend von den mütterlichen Hormonspiegeln ab (Beier et al. 1970; Brinster 1970). Dennoch wird bei der verzögerten Implantation der Maus an einen Nährstoffübergang vom Endometrium auf die Blastocyste, vor allem von Protein (Brinster 1971), gedacht, der über endometrale Protrusionen, die mit dem nachgiebigeren Trophoblast in Kontakt sind, erfolgt (Bergström und Nilsson 1973). Trotzdem ist bei allen diesen Hypothesen eine gewisse Vorsicht geboten, da noch keine genügenden Techniken zur Verfügung stehen, um Säugerembryonen in situ zu untersuchen (Biggers 1971). Die artspezifische Implantation ist außerdem neben der endometralen Bereitschaft von Größe und Entwicklungsgrad des Keimes bei seinem Eintreffen im Uterus abhängig. Ferner übt die intrauterine topographische Situation des prospektiven Einbettungsortes wie bei *Elephantulus* (van der Horst und Gillman 1942 b), *Macaca mulatta* (Hartman 1939) und *Mesocricetus auratus* (Fischer 1966) eine wesentliche Rolle aus. Weiter ist an die relativ gleichmäßige, bisher noch ungenügend geklärte Verteilung der Blastocysten wie bei *Oryctolagus* und anderen mehrfrüchtigen Säugern zu denken. Bei den Wiederkäuern sind Verteilung und Implantationsstelle dagegen schon durch Karunkeln deutlich vorbestimmt (Eckstein et al. 1959).

Die endometrale Reaktionsbereitschaft allein disponiert jedoch noch nicht zur Festsetzung eines nidationsreifen Keimes. Bei den bisher darauf untersuchten Säugern beobachten wir eine gewisse Regelmäßigkeit der topographischen Lage des Nidations- und Implantationsfeldes. So erfolgt die Einbettung der menschlichen Keimblase vorzugsweise in der dorsalen Gebärmutterwand, während sie bei anderen Mammalia stets in einer ganz bestimmten Orientierung zum Mesenterialansatz stattfindet. Wir unterscheiden deshalb nach der Lage der Implantationsstelle im zweihörnigen Uterus

1. eine antimesometrale Lage bei zahlreichen Kerfejägern, den meisten Rodentia und vielen Fledermäusen;
2. eine mesometrale Lage des ersten Implantationsfeldes bei den zu den Insectivora gehörenden Macrosceledidae, bei den Megachiroptera und bei *Tarsius* sowie
3. die orthomesometrale (= laterale) Position bei den madagassischen Borstenigeln, bei den höheren Affen und bei *Homo sapiens.* Hier sind auch die Halbaffen Loris, *Microcebus murinus* und *Nycticebus* einzureihen, die den einfachsten Anlagerungsvorgang einer Primatenblastocyste besitzen (Luckett 1974). Aufgrund der Bildung des Uterus simplex der Hominoidea aus einem Uterus bicornis ist bei diesen von einer orthomesometralen Implantation zu sprechen.

Die Bedeutung dieser spezifischen Orientierung ergibt sich aus dem Zusammenspiel des bio-

chemischen Gefälles zwischen Blastocyste und dem maternen Nidations-/Implantationsareal. Aus der relativen Lage von Keimscheibe und Implantationsbezirk können wir auf den Implantationspol der Keimblase schließen und damit das Aktivitätszentrum des Trophoblasten bestimmen (Mossman 1971). Außerdem steht die Orientierung der Blastocyste zur medianen Sagittalebene des Fruchtträgers in Beziehung zur Entwicklung der Eihäute (Mossman 1971).

Bei den Ruminantia gibt die Stelle des Nabelschnuransatzes an der epitheliochorialen Placenta indirekt das begrenzte uterine Segment an, an dem die Blastocysten-Anlagerung stattgefunden hat. Deshalb hat diese Stelle auch Bedeutung als praesumptives, mesometral gelegenes Nidationsareal. Die Wiederkäuer haben, wie das bei zahlreichen Bovidae und Cervidae festgestellt wurde, gewöhnlich nur einen Fetus pro Uterushorn, wobei der placentare Ansatz des Nabelstranges konstant in der ungefähren Mitte zwischen Os internum cervicis und Tubenmündung sitzt (Lee et al. 1977).

Die Kenntnis von Bau und Orientierung des Nabelschnuransatzes an der Chorioallantoisplacenta ermöglicht es, retrospektiv mit einiger Sicherheit Nidationsort und spezifische Orientierung der Keimscheibe zum Uterus anzugeben. Damit erscheint es höchstwahrscheinlich, daß die Keimscheibe der Unpaarhufer antimesometral orientiert ist und die erste Anlagerung ihrer Blastocyste zentral-mesometral geschieht (Mossman 1971).

Einige Mammalia incl. einzelner afrikanischer Antilopen ovulieren wohl beidseits, jedoch findet die Einbettung bei *Rhynchotragus kirkii, Adenota kob, Aepyceros melampus, Sylvicapra grimmia, Kobus leche, Kobus defassa, Muntiacus muntjac* und *Muntiacus reevesi* regelmäßig rechts statt, so daß die links ovulierten Eier durch das linke in das rechte Horn wandern müssen; dies zeigt an, daß das linke Uterushorn keine praeimplantativen Veränderungen erfährt (Lee et al. 1977).

Hier ist außerdem nachdrücklich festzuhalten, daß die intrauterine Lage des Embryonalknotens ebenfalls gruppenspezifisch festliegt. So ist bei den meisten Nagern die Keimscheibe stets mesometral orientiert, während sie bei vielen Insektenfressern und vielen Microchiroptera antimesometral sieht; orthomesometral liegt sie bei einigen Insectivora, bei *Molossus* unter den Microchiropetra und beim Lemur Mausmaki (Mossman 1971).

Bei Säugetieren wie dem Kaninchen, der Katze, der Maus, der Ratte, dem Schwein u. a., die bei einer Trächtigkeit gleichzeitig mehrere Keime zur Entwicklung bringen, werden die einzelnen Keimblasen ungefähr gleichmäßig auf beide Uterushörner verteilt. Dabei wird auch ein bestimmter Abstand zwischen den einzelnen Früchten im langen Uterushorn eingehalten, wofür das Myometrium verantwortlich gemacht wird (Böving 1965; McLaren und Michie 1959). In älteren Untersuchungen wurde die Frage nach einer besonderen Lage des Nidationsareales gar nicht gestellt. Man vermutete zufällige Einflüsse, bis die einigermaßen gleichmäßige Verteilung der Keimblasen auf je ein Uterushorn bei Kaninchen und Ratte auffiel. Die Positionen der Blastocysten im Fruchthalter hängen von der Zahl der Keimblasen ab. Sobald die Blastocysten einen bestimmten Durchmesser erreicht haben, dürften sie eine mechanische Dehnung der unter Progesteroneinfluß stehenden Uterusmuskulatur ausüben und dadurch Kontraktionswellen auslösen. Haben anschließend die Keimblasen bei ihrem ebenfalls durch Progesteron gesteuerten Wachstum eine artspezifisch bestimmte Größe erreicht, löst jeder Keim am Fruchthalter Pendelwellen aus. Diese bewegen die Blastocysten so lange gegenseitig hin und her, bis alle etwa gleichweit voneinander entfernt sind, d. h. bis sich die von zwei benachbarten Keimen induzierten Muskelkräfte die Waage halten; dieses Gleichgewicht darf jedoch nicht durch Oestrogeneinfluß gestört werden. Anschließend bildet der Fruchtträger über der Blastocyste eine halbkugelige Vorwölbung, in der jene durch Züge der uterinen Muskulatur, die sich bei der Entwicklung der Eikammer herausmodelliert haben, festgehalten wird (Böving 1954, 1956). Auch bei dem einfrüchtigen roten Känguruh (*Megaleia rufa*), einem Marsupialier, wird zu einer Zeit, in der noch keine Progesteronabgabe stattfindet, so etwas wie ,,Distanz" eingehalten: die nur aus Trophoblast und Protoderm bestehende Blastula bleibt vor dem Einsetzen der Nidation während 200 Tagen im un-

teren Uterusdrittel liegen (Sharman 1965). Dabei sind Hemmung und Wiederaufnahme ihrer Entwicklung im Gegensatz zu älteren Ansichten (Amoroso 1959) weder direkt von der Anwesenheit eines Jungen im Beutel, noch von der Milchmenge abhängig, sondern von der fehlenden bzw. vorhandenen Berührung mit dem Endometrium (Sharman 1963).

Worauf ist diese Konstanz der Position des Nidationsbezirkes zurückzuführen? Für den Menschen kann sie mit der speziellen Gefäßanordnung in der Uteruswand in Beziehung gebracht werden, wobei sowohl die praeimplantativen als auch die postpartalen Gefäßveränderungen und ihre Folgen als materne Vorbereitungshandlungen für eine eventuell eintretende Nidation anzusehen sind. Aus Untersuchungen an Insektenfressern und Beobachtungen an menschlichen Uteri wissen wir, daß Veränderungen im Sinn einer postpartalen Gefäßsklerose an den mütterlichen Gefäßen nach Ablauf einer Gravidität nicht völlig zurückgebildet werden. Dadurch ist die Blutversorgung des alten Placentarbezirkes für eine neue Implantation ungenügend, so daß die neue Einpflanzungsstelle gegenüber der alten jeweils etwas verschoben wird (Strauss 1960).

Bei *Elephantulus,* der afrikanischen Elefantenspitzmaus, einem Insectivor, erfolgt die Einnistung im Bereich der menstruierenden Schleimhaut, was auf einen schmalen Menstruationspolypen beschränkt ist. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß zwischen Menstruation und Nidation/Implantation nahe Beziehungen bestehen müssen (Strauss 1944, 1967).

Nach der kurzen Betrachtung der im Uterus für Nidation und Implantation ablaufenden präparativen Veränderungen müssen wir jetzt auch einen Blick auf den zu implantierenden Keim werfen. Das vorwiegend in der Ampulla tubae befruchtete Säugetier-Ei kommt in einem späten Blastula- oder Morula-Stadium oder als Blastocyste in den Uterus, wobei das Keimalter je nach Tierart etwas verschieden ist. Wesentliche Altersunterschiede sind jedenfalls nicht vorhanden. Das für die Anlagerung und Einpflanzung des Keimes aktive Organ ist der nicht aus dem Embryoblast stammende Trophoblast. Dieser kann jedoch seine Tätigkeit nicht entfalten, solange die Keimblase noch von der Membrana pellucida umschlossen ist. Vor der Nidation muß diese aus neutralen bis leicht saueren Mucoproteinen bestehende Hülle erst noch fallen, was offenbar auf zweierlei Wegen geschehen kann. Während der Entwicklung zur Keimblase ist die Membrana pellucida verdünnt worden. Bei Nagetieren wird durch Verschiebung des pH der uterinen Flüssigkeit die Viscosität herabgesetzt (Pincus 1936), worauf sie durch mütterliche Einflüsse aufgelöst oder wie beim Meerschweinchen durch wachsenden Binnendruck gesprengt wird (Blandau 1949). Neuere Untersuchungen (Kirchner 1972, 1973; Kirchner et al. 1971; Kirchner und Mootz 1974) machen es wahrscheinlich, daß die Lösung der Membrana pellucida des Kaninchens durch die uterine Proteaseaktivität erfolgt, wofür auch hier eine Art harmonischer Synchronisation zwischen Blastocyste und Protease nötig ist. Erst anschließend kann durch amöboide Beweglichkeit des Trophoblasten der Keim aus der Restumhüllung ausschlüpfen. Doch bestehen auch hier erhebliche Artunterschiede. Die Auflösung der Membrana pellucida, oder was immer es ist, kann zu einem verschiedenen Zeitpunkt der Keimentwicklung erfolgen. Bei der Elefantenspitzmaus ist bereits das Vierzellenstadium in der Tube von der Membran befreit, während das späte Blastocystenstadium mit Embryonalknoten und Entoderm des Goldmulls (*Chrysochloris*) noch in utero von der Membrana pellucida umgeben ist. Durchaus ähnlich verhält sich der Keimling von *Microcebus,* bei dem ebenfalls die noch von der Membran umschlossene Blastocyste mit einem zweischichtigen, von der Rauber'schen Deckschicht überdachten Embryonalknoten und einer einschichtigen, gut zu differenzierenden Trophoblastlage frei in utero liegt (Strauss 1978). Die Blastocysten des Goldhamsters werden noch mit $3^1/_2$ Tagen und die von *Cavia porcellus* mit 6 Tagen von der Membran umhüllt. Bei *Macaca mulatta* verschwindet die Membrana pellucida erst kurz vor der Anheftung am 9. Entwicklungstag. Für die menschliche Blastocyste ist der Mechanismus noch unbekannt; doch vermute ich, daß der Trophoblast dabei eine aktive Rolle spielt. Bei noch intakter Membrana pellucida ist jedenfalls weder eine nennenswerte, immerhin notwendige Nährstoffaufnahme

noch ein wesentliches Wachstum möglich. Am 4. und 5. Tag einer normalen Trächtigkeit bzw. am 7. bei verzögerter Implantation besitzt die Oberfläche sowohl der Blastocyste als auch die des Uterusepithels bei *Mus musculus* einen Glycoproteinüberzug. Die Bedeckung der uterinen Oberfläche ist dabei dicker als diejenige des Keimlings. Zur Kontaktaufnahme Blastocyste – Uterusepithel dürfte es primär zu einer Reduktion des uterinen Überzuges kommen (Enders und Schlafke 1974). Das Auftreten von Tubargraviditäten bei der Frau könnte eventuell auf einem vorzeitigen Auflösen der Membran beruhen.

Erst nach dem Verschwinden der Membrana pellucida beginnen die engen embryo-endometralen Beziehungen, die vom speziellen Nidations- oder Implantationsmodus und der anschließenden, arteigenen Placentation abhängen. Nur die teilweise oder ganz von ihrer Membran befreite Blastocyste ist nidations- bzw. implantationsbereit. Jetzt kann das komplizierte Wechselspiel mütterlicher und kindlicher Kräfte zur Einnistung führen oder, wie bei der Rinderblastocyste, ohne sofort einsetzende Nidation ein rapides Keimblasenwachstum auslösen. Zur Vergrößerung der Kontaktfläche, die der vermehrten Flüssigkeitsaufnahme dient, lagert sich die Boviden-Blastocyste als Sphäroid an. Für die Größenzunahme von Nerz-Blastocysten infolge Flüssigkeitsaufnahme während der verzögerten Implantation dürften Oestrogen und Ergosterol (Vit. D) verantwortlich sein (Daniel 1967).

Bei der Vorbereitung der Einbettung bei der Maus spielt am 5. Trächtigkeitstag die phagocytäre Aktivität eine wesentliche Rolle: der Trophoblast nimmt sowohl isolierte Zellen des uterinen Epithels auf, was der Trophoblastinvasion dienen könnte, als auch im Stroma Lymphocyten oder Granulocyten. Diese Zellen könnten sowohl dem Blastocysten-Metabolismus als auch der immunologischen Beziehung Mutter – Kind dienen (Mulnard 1970). Immunbiologische Mechanismen sind jedoch bis heute weder eindeutig erkannt noch sicher auszuschließen (Kirby 1970).

Die antimesometrale und abembryonale Implantation ist beim Kaninchen eingehend untersucht und hypothetisch abgeklärt (Böving 1954). Jedoch sind diese Resultate bisher nur an einer Tierart gewonnen, so daß wir uns hüten sollten, die Ergebnisse vorschnell zu verallgemeinern. Bei *Oryctolagus* besteht die Blastocystenhülle aus mehreren Schichten, die primär die Membrana pellucida, dann das aus stark saueren Mucopolysacchariden vom Tubenepithel um den Keim gelegte Mucolemm und schließlich das vom Uterussekret gebildete Gloiolemm (= Haftschicht) sind. Die äußerste Schicht, das Gloiolemm, besorgt die Nidation, d. h. das Ankleben: bei einem alkalischen Milieu der Keimblase von etwa pH 9 verklebt der abembryonale Pol mit dem Uterusepithel. Die Dreischichtigkeit erinnert an die 3 das große *Didelphis*-Ei umgebenden Membranen, von denen die äußere als Homologon der Schale bei Eier legenden Wirbeltieren betrachtet wird (Mossman 1974). In dieser Phase ist die Blastocystenflüssigkeit durch einen hohen Gehalt an Bicarbonat charakterisiert, das aus dem tubalen und uterinen Sekret, die beide ebenfalls hohe Bicarbonatspiegel besitzen, stammen könnte (Fridhandler 1968). Bei der Kaninchenkeimblase geht von der abembryonalen Hemisphäre eine deutliche und streng lokalisierte alkalische Reaktion aus, während die uterine Wasserstoffionenkonzentration im Stadium des Anklebens nur 7.5 beträgt. Der Träger dieser topographisch lokalisierten Reaktion dürfte Calciumcarbonat sein. Daneben spielen neben dem Bicarbonat auch noch Hydroxylionen mit, während gleichzeitig im Uterus Carboanhydrase nachzuweisen ist. Das Zusammenspiel all dieser Faktoren dürfte für das Ankleben verantwortlich sein, wobei es auch zum Aufweichen von Gloio- und Mucolemm kommt. Infolgedessen kann jetzt der schon verdickte Trophoblast am abembryonalen Pol die Blastocystenhülle perforieren und unmittelbar über einem Blutgefäße, was auch für den menschlichen Keim typisch ist (Strauss 1967), mit dem Endometrium in direkten Kontakt kommen. Dabei dürfte der Trophoblast durch die von den Kapillaren ausgehenden und das darüber liegende Epithel passierenden chemischen ,,Ausstrahlungen" angelockt werden (Böving 1965). Die von der Keimblase ausstrahlende Alkalinität könnte den Zellverband des uterinen Epithels auflockern, so daß der Trophoblast interzellulär ein- und bis zum darunter gelegenen Blutgefäß vordringen kann. Bei *Mesocricetus auratus* sind bereits in der

Praeimplantationsphase lichtmikroskopisch erkennbare und von der Gefäßanordnung abhängige Unterschiede im Endometrium erkennbar, die auf einer lokalen Quellung der Gefäßendothelien beruhen. Diese Veränderungen sind in denjenigen Leistenkuppen der Schleimhaut sichtbar, die über den aus dem Stratum vasculare in die Mucosa uteri eintretenden Gefäßen liegen. Dieser Epithelreaktion folgt eine zirkumskripte Flüssigkeitseinlagerung, wodurch sich die gelockert erscheinenden Zonen gegenüber dem unveränderten Endometrium abheben und ihres Zustandes wegen als praesumptive Implantationsareale betrachtet werden. Infolge der Gewebslockerung steigt in diesen Arealen der Blutdurchfluß, wodurch es gegenüber den dichten Endometriumfeldern zu einer Streckung der prospektiven Implantationsfelder kommt (FISCHER 1966). Am Fruchtträger von *Elephantulus*, der zur Tiergruppe mit verzögerter Implantation gehört, sind die praeimplantativen Schleimhautanpassungen gut zu verfolgen. Auch hier kommt es zum Oedem, zur Bildng der Eikammer, zur Schwellung der Drüsen und zur Decidualisierung im Bereich der Eikammer (VAN DER HORST und GILLMAN 1942a). Beim Frettchen dagegen zeigt kurz vor der Keimeinpflanzung (am 12. Trächtigkeitstag) das Uterusepithel eine starke mitotische Aktivität, die auf Höhe der Drüsenhälse zum Symplasma führt. Damit setzt in Verbindung zu dem seit dem Oestrus vorhandenen PAS-positiven Material die Sekretion sauerer Mucopolysaccharide ein (GULAMHUSEIN und BECK 1973). Das der Invasion vorausgehende Ankleben gestattet möglicherweise ein alkalisches Gefälle, das einen von der Carboanhydrase induzierten Carbonattransport von der Blastocyste zum Blutgefäß veranlaßt. Vor dem Ankleben scheint das $CaCO_3$ als Alkalireserve in einem nahezu anaeroben und CO_2 produzierenden System zu wirken; die Maus-Blastocysten betreiben ihren Stoffwechsel ja auch anaerob. Der Kontakt mit dem maternen Blutgefäß schafft aerobe Bedingungen, so daß der Beginn der Implantation beim Kaninchen durch den Uebergang von anaeroben zum aeroben Zustand charakterisiert wäre. Nachdem ähnliche Beobachtungen auch für das Meerschweinchen, obwohl für es proteolytische Fermente nachgewiesen sind, sowie für Backen- und Eichhörnchen vorliegen, wäre es denkbar, daß das für *Oryctolagus* skizzierte Prinzip weitgehend Geltung haben könnte. Auch KIRBY et al. (1967) betrachten die im prospektiven Implantationsareal von Maus und Ratte verstärkte Durchblutung mit ihrem vermehrtem Sauerstoffzufluß als einen der Gründe der hier erfolgenden Anlagerung des abembryonalen Keimpoles. Sie sind ferner der Ansicht, daß sich der Embryoblast, der sich innerhalb des Trophoblasten verschieben kann, infolge der erhöhten O_2-Spannung vom Implantationspol entfernt.

Ein biochemisches und biophysikalisches Moment des Endometriums spielt, wie die Auslösung von Deciduomen zeigt, sicher eine wesentliche Rolle bei der Nidation und Implantation. Ohne Mitbeteiligung des maternen Gewebes kann es gar nicht zum artspezifischen Implantationsort kommen. Welche Stelle von der Keimblase „ausgewählt" wird, hängt von der Zahl der implantationsbereiten Blastocysten ebenso ab wie von lokalen, maternen Faktoren, die sich sowohl im Zustand der endometralen Blutgefäße als auch in der Bereitstellung von Nähr- und Wirkstoffen über die ganze Ausdehnung der potentiellen Nidationsareale äußern.

Bei *Dasypus novemcinctus*, bei dem sich die Blastocysten verzögert implantieren ($4^1/_2$ Monate), bettet sich trotz einer vorhandenen zweiten Blastocyste nur ein Keim in einer kleinen, gegenüber dem restlichen Endometrium zunächst nicht unterscheidbaren Schleimhautbucht der Fundusspitze ein. Dafür dürfte auch hier die Gefäßbereitschaft verantwortlich sein. Im Vergleich zur sich einbettenden Keimblase des Bindengürteltieres vergrößert sich jedoch die nicht zur Implantation kommende Blastocyste außerordentlich stark. Dadurch kommt wie bei den Carnivoren und dem Kaninchen der Trophoblast sehr nahe ans uterine Epithel heran (BUCHANAN 1967), wobei die Volumenzunahme sowohl auf Flüssigkeitsaufnahme als auch auf Trophoblastwachstum beruhen dürfte.

Bei allen bisher untersuchten placentalen Mammaliern erfolgen Nidation und Implantation, sowie Orientierung der Keimblase mit dem Auflösen der Membrana pellucida und unmittelbar vor oder mit der ersten Entodermdifferenzierung. Entwicklung des Excoels, der

Amnionfalten, der Allantoisanlage, der ersten Somiten und der ersten Extremitätenknospen folgen erst der Implantation (Lee et al. 1977). Die Orientierung der Blastocyste zur medianen Sagittalebene des Fruchtträgers steht so in Beziehung zur Entwicklung der Eihäute, daß wir aus ihnen mit einiger Sicherheit auf die Orientierung der Blastocyste rückschließen können (Mossman 1971).

Zusammenfassung

Keim und Endometrium bilden ein eng gekoppeltes, wechselseitig wirksames, biologisches System, in dem beide aktiv an der Keimeinnistung (= Nidation = Anlagerung an das uterine Epithel) und Keimeinpflanzung (= Implantation = Trophoblastinvasion in das Endometrium) beteiligt sind. Der unterschiedlichen zyklischen Reaktionen wegen ist die Schleimhaut des Säugeruterus in 4 Zonen zu unterteilen. Bei funktioneller Bewertung ist die endometrale Sekretionsphase als praegravide Phase zu bezeichnen, worauf sich nach Eintritt des Keimes in den Uterus dieser praeimplantativ anpaßt. Dabei befindet sich der Keim im neutralen Entwicklungsstadium, auf das der Fruchthalter mit dem uterinen Aufnahmestadium reagiert. Dazu ist die harmonisch synchronisierte Wirkung von Oestrogen und Progesteron erforderlich. Ohne Nidation/Implantation klingt jene Situation wieder ab und der Uterus tritt in das nichtaufnahmefähige Stadium über. Die Praeimplantationsphase ist in ein Transport-, Vorkontakt-, Appositions- und Adhäsionsstadium zu unterteilen. Die verzögerte Implantation basiert bis zum Beginn der Einbettung auf der nicht vorhandenen harmonischen Synchronisation der beiden ovariellen Steroidhormone. Die endometrale Reaktionsbereitschaft zur Festsetzung des nidationsreifen Keimes ist nach Lösung der Membrana pellucida von der endometralen Gefäßdisposition und von der von dieser ausgehenden biochemischen und biophysikalischen Situation abhängig; daraus ergeben sich die artspezifische Position des Implantationsfeldes und die intrauterine Lage des Embryonalknotens.

Literatur

Amoroso, E. C. (1952): Placentation. In: Marshall's Physiology of Reproduction; 3rd ed. London: Longmans-Green. Vol. 2, 127–311.

— (1959): Diskussionsbemerkung. In: Implantation of Ova. Ed. by P. Eckstein. Memoirs Soc. Endocrinology no. **6.** Cambridge: Cambridge University Press. 11–12.

Arey, L. B. (1959): Developmental Anatomy. Philadelphia, London: W. B. Saunders Comp., 6th ed.

Bartelmez, G. W. (1957): The form and the functions of the uterine blood vessels in the rhesus monkey. Carnegie Inst. Wash. Pub. 611, Contrib. to Embryol. **36,** 153–181.

Beier, H. M. (1976): Biochemical approach to ovum implantation. In: Implantation of the Ovum. Ed. by K. Yoshinaga, R. K. Meyer and R. O. Greep. Cambridge, Mass., London: Harvard University Press. 81–101.

Beier, H. M.; Petry, G.; Kühnel, W. (1970): Endometrial secretion and early mammalian development. In: Mammalian Reproduction. Ed. by H. Gibian and E. J. Plotz. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 264–285.

Bensley, C. M. (1951): Cyclic fluctuations in the rate of epithelial mitosis in the endometrium of the rhesus monkey. Carnegie Inst. Wash. Pub. 592, Contrib. to Embryol. **34,** 99–144.

Bergström, S.; Nilsson, O. (1973): Various types of embryo-endometrial contacts during delay of implantation in the mouse. J. Reprod. Fert. **32,** 531–533.

Biggers, J. D. (1971): New observations on the nutrition of the mammalian ocyte and the preimplantation embryo. In: The Biology of the Blastocyst. Ed. by R. J. Blandau. Chicago and London: University of Chicago Press. 319–327.

— (1976): Methods for studying the blastocyst. In: Implantation of the Ovum. Ed. by K. Yoshinaga, R. K. Meyer and R. O. Greep. Cambridge, Mass., London: Harvard University Press. 27–42.

Bischoff, T. L. W. (1854): Entwicklungsgeschichte des Rehes. Giessen: J. Ricker'sche Buchhandlung.

Blandau, R. J. (1949): Observations on implantation of the guinea pig ovum. Anat. Rec. **103,** 19–48.

Bloch, S. (1959): Weitere Untersuchungen über die hormonalen Grundlagen der Nidation. Gynaecol. **148,** 157–174.

— (1973): Nidation induced in mice during the lactational delay by the presence of strange male. J. Endocrinol. **57,** 185–186.

Boshier, D. P. (1979): Electron microscopic studies on the endometrium of the grey seal (*Halichoerus grypus*) during its preparation for nidation. J. Anat. **128,** 721–735.

Böving, B. G. (1954): Blastocyst-uterine relationships. Sympos. Quant. Biol. Cold Spring Harbor **19,** 9–28.

— (1956): Rabbit blastocyst distribution. Am. J. Anat. **98,** 403–434.

— (1964): Das Eindringen des Trophoblasten in das Uterusepithel. Klin. Wschr. **42,** 467–475.

— (1965): Implantation. In: Fetal Homeostasis. Ed. by R. M. Wynn. New York Acad. Sci. Vol. 1, 138–177.

Brinster, R. L. (1967): Carbon dioxide production from glucose by the preimplantation mouse embryo. Exp. Cell. Res. **47**, 271–277.
— (1970): Metabolism of the ovum between conception and nidation. In: Mammalian Reproduction. Ed. by H. Gibian and E. J. Plotz. Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 229–263.
— (1971): Mammalian embryo metabolism. In: The Biology of the Blastocyst. Ed. by R. J. Blandau. Chicago, London: University of Chicago Press, 303–318.
Buchanan, G. D. (1967): The presence of two conceptuses in the uterus of a nine-banded armadillo. J. Reprod. Fert. **13**, 329–331.
— (1969): Blastocyst survival in ovariectomized rats. J. Reprod. Fert. **19**, 279–283.
Daniel, Jr., J. C. (1967): Studies on growth of the mink blastocyst. J. Embryol. Exp. Morph. **17**, 293–302.
Dickmann, Z. (1967): Shedding of the zona pellucida by the rat blastocyst. J. Exp. Zool. **165**, 127–138.
Dickmann, Z.; Dey, S. K. (1974): Steroidogenesis in the preimplantation rat embryo and its possible influence on morula-blastocyst transformation and implantation. J. Reprod. Fert. **37**, 91–93.
Dickmann, Z.; Feo, V. J. de (1967): The rat blastocyst during normal pregnancy and during delayed implantation, including an observation on the shedding of the zona pellucida. J. Reprod. Fert. **13**, 3–9.
Eckstein, P.; Shelesnyak, M. C.; Amoroso, E. C. (1959): A survey of the physiology of ovum implantation in mammals. In: Implantation of Ova. Ed. by P. Eckstein, Memoirs Soc. Endocrinology no. **6**. Cambridge: Cambridge University Press. 3–11.
Enders, A. C.; Schlafke, S. J. (1965): The fine structure of the blastocyst: some comparative studies. In: Preimplantation Stages of Pregnancy. Ed. by G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor. London: J. and A. Churchill. 29–54.
— (1967): A morphological analysis of the early implantation stages in the rat. Am. J. Anat. **120**, 185–226.
— (1969): Cytological aspects of trophoblast-uterine interaction in early implantation. Am. J. Anat. **125**, 1–30.
— (1974): Surface coats of the mouse blastocyst and uterus during the preimplantation period. Anat. Rec. **180**, 31–46.
Feremutsch, K. (1948): Der praegravide Genitaltrakt und die Praeimplantation. Rev. Suisse Zool. **55**, 567–622.
Fischer, A. (1966): Die Abhängigkeit des Implantationsortes von Feinbau und Gefäßanordnung im Uterus bei *Mesocricetus auratus* Waterhouse. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **125**, 189–209.
Fridhandler, L. (1968): Gametogenesis to implantation. In: Biology of Gestation. Ed. by N. S. Assali. New York, London: Academic Press. Vol. **1**, 67–92.
Glenister, T. W. (1961): Observations of the behaviour in organ culture of rabbit trophoblast from implanting blastocysts and early placentae. J. Anat. **95**, 474–484.
Gopalakrishna, A. (1949): Studies on the embryology of Microchiroptera. Part IV. An analysis of implantation and early development in *Scotophilous wroughtoni* (Thomas). Prod. Indian Acad. Sci. B, **30**, 226–242.
Gulamhusein, A. P.; Beck, F. (1973): Light and electron microscopic observations at the pre- and early post-implantation stages in the ferret uterus. J. Anat. **115**, 159–174.
Harrison, R. J.; Neal, E. G. (1959): Delayed implantation in the badger (*Meles meles* L.). In: Implantation of Ova. Ed. by P. Eckstein, Memoirs Soc. Endocrinology no. **6**. Cambridge: Cambridge University Press. 19–23.
Hartman, C. G. (1939): Ovulation, fertilization and the transport and viability of eggs and spermatozoa. In: Sex and Internal Secretions. Ed. by E. Allen. Baltimore, Md.: Williams and Wilkins. Chap. 9, 2nd ed.
Harvey, W. (1651): The Works of William Harvey. Translated by R. Willis, 1847. London: Sydenham Soc.
Hastings II, R. A. (1974): Preimplantation development in the rabbit embryo: A study of uptake and transport of exogenous protein and the formation of junctiobal complexes. Ph.-D.-Thesis Washington University.
Hastings II, R. A.; Enders, A. C. (1974): Uptake of exogenous protein by the preimplantation rabbit. Anat. Rec. **179**, 311–330.
Horst, C. J. van der; Gillman, J. (1942a): Pre-implantation phenomena in the uterus of *Elephantulus*. S. Afr. J. Med. Sci. **7**, 47–71.
— (1942b): Pre-implantation abortion in *Elephantulus*. S. Afr. J. Med. Sci. **7**, 120–126.
Kirby, D. R. S. (1971): Blastocyst-uterine relationship before and during implantation. In: The Biology of the Blastocyst. Ed. by R. J. Blandau. Chicago and London: University of Chicago Press. 393–411.
Kirby, D. R. S.; Potts, D. M.; Wilson, I. B. (1967): On the orientation of the implanting blastocyst. J. Embryol. Exp. Morph. **17**, 527–532.
Kirchner, C. (1972): Uterine protease activity and lysis of the blastocyst covering in the rabbit. J. Embryol. Exp. Morph. **28**, 177–183.

— (1973): Interferenzkontrastmikroskopische Untersuchungen über die Lysis der Keimhüllen beim Kaninchen. Cytobiologie 7, 437–441.

Kirchner, C.; Hirschhäuser, C.; Kionke, M. (1971): Protease activity in rabbit uterine secretion 24 hours before implantation. J. Reprod. Fert. 27, 259–260.

Kirchner, C.; Mootz, U. (1974): Untersuchungen über die Auflösung der Keimhüllen beim Kaninchen: Der Einfluß des uterinen Milieus. Wilhelm Roux' Archiv **174**, 172–180.

Krehbiel, R. H. (1941): The effects of lactation on the implantation of ova of a concurrent pregnancy in the rat. Anat. Rec. **81**, 381–392.

Labhsetwar, A. B.; Enders, A. C. (1969): Pituitary LH content during delayed and post-implantation in the armadillo (*Dasypus novemcinctus*). J. Reprod. Fert. **18**, 383–389.

Larsen, J. F. (1970): Electron microscopy of nidation in the rabbit and observations on the human trophoblastic invasion. In: Ovo-Implantation, Human Gonadotropins and Prolactin. Ed. by P. O. Hubinont, F. Leroy, C. Robyn and P. Leleux. Basel, München, New York; S. Karger. 38–51.

Lee, S. Y.; Mossman, H. W.; Mossman, A. S.; Pino, G. del (1977): Evidence of a specific nidation site in ruminants. Am. J. Anat. **150**, 631–640.

Leiser, R. (1975): Kontaktaufnahme zwischen Trophoblast und Uterusepithel während der frühen Implantationsphase beim Rind. Anat., Histol., Embryol. **4**, 63–86.

— (1979): Blastocystenimplantation bei der Hauskatze. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung. Zbl. Vet. Med. C, Anat. Histol. Embryol. **8**, 79–96.

Leiser, R.; Wille, K.-H. (1975 a): Alkaline phosphatase in the bovine endometrium and trophoblast during the early phase of implantation. Anat. Embryol. **148**, 145–157.

— (1975 b): Cytochemical establishment of acid phosphatase in the bovine endometrium and trophoblast during implantation. Anat. Embryol. **148**, 159–173.

Luckett, W. P. (1974): Comparative development and evolution of the placenta in Primates. In: Reproductive Biology of the Primates. Ed. by W. P. Luckett. Contrib. Primat. **3**, 124–234.

Lutwak-Mann, C. (1959): Biochemical approach to the study of ovum implantation in the rabbit. In: Implantation of Ova. Ed. by P. Eckstein, Memoirs Soc. Endocrinology no. **6**. Cambridge: University Press, 35–46.

Mayer, G. (1959): Recent studies on hormonal control of delayed implantation and superimplantation in the rat. In: Implantation of Ova. Ed. by. P. Eckstein, Memoirs Soc. Endocrinology no. **6**. Cambridge: University Press, 76–83.

McLaren, A. (1970): Early embryo-endometrial relationships. In: Ovo-Implantation, Human Gonadotropins and Prolactin. Ed. by P. O. Hubinont, F. Leroy, C. Robyn and P. Leleux. Basel, München, New York: S. Karger. 18–33.

McLaren, A.; Michie, D. (1959): The spacing of implantation in the mouse uterus. In: Implantation of Ova. Ed. by P. Eckstein, Memoirs Soc. Endodrinology no. **6**. Cambridge: Cambridge University Press. 63–74.

Mossman, H. W. (1937): Comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures. Carnegie Inst. Wash. Pub. 479, Contrib. to Embryol. **26**, 129–246.

— (1971): Orientation and site of attachment of the blastocyst: A comparative study. In: The Biology of the Blastocyst. Ed. by R. J. Blandau. Chicago, London: University of Chicago Press. 49–57.

— (1974): Structural changes in vertebrate fetal membranes associated with the adoption of viviparity. In: Obstet. Gynecol. Annual 1974. Ed. by R. M. Wynn. New York: Appleton-Century-Crofts. 7–32.

Müller, H. G. (1964): Der Zelleiweißstoffwechsel während der Nidation, Plazentation und Keimentwicklung. München, Berlin: Urban & Schwarzenberg.

Mulnard, J. G. (1970): Aspects de l'activité phagocytaire tu trophoblaste de la souris au début de l'Ovo-Implantation. In: Ovo-Implantation, Human Gonadotropins and Prolactin. Ed. by P. O. Hubinont, F. Leroy, C. Robyn and P. Leleux. Basel, München, New York: S. Karger. 9–17.

Parry, H. J. (1950): The vascular structure of the extraplacental uterine mucosa of the rabbit. J. Endocrinol. 7, 86–99.

Pincus, G. (1936): The eggs of mammals. New York: The MacMillan Comp.

Psychoyos, A. (1960): Nouvelle contribution à l'étude de la nidation de l'oeuf chez la ratte. C. R. Acad. Sci. Paris **251**, 3073.

— (1966): Recent researches on egg implantation. In: Egg Implantation. Ed. by G. E. W. Wolstenholme and M. O'Connor. London: J. and A. Churchill, 4–15.

— (1967): The hormonal interplay controlling egg-implantation in the rat. Adv. Reprod. Physiol. **2**, 257.

Psychoyos, A.; Mandon, P. (1971): Scanning electron microscopy of the surface of the rat uterine epithelium during delayed implantation. J. Reprod. Fert. **26**, 137–138.

Rand, R. W. (1955): Reproduction in the female Cape Fur Seal, *Arctocephalus pusillus* (Schreber). Proc. Zool. Soc. London **124**, 717–740.

Retzius, G. M.: cit. nach C. G. Hartman: Introductory Address. In: Delayed Implantation. Ed. by A. C. Enders. Chicago, London: University of Chicago Press. 1–2.

Schröder, R. (1930): Weibliche Genitalorgane. In: Hand. mikr. Anat. des Menschen. Ed. by W. v. Möllendorff. Berlin: J. Springer. Bd. 7/I, 187–227.
Sharman, G. B. (1963): Delayed implantation in Marsupials. In: Delayed Implantation. Ed. by A. C. Enders. Chicago, London: University of Chicago Press. 3–14.
— (1965): Implantation in Marsupials. In: Fetal Homeostasis. Ed. by R. M. Wynn. New York: The New York Acad. Sci. Vol. **1**, 177–216.
Shelesnyak, M. C.; Marcus, G. J.; Lindner, H. R. (1970): Determinants of the decidual reaction. In: Ovo-Implantation, Human Gonadotropins and Prolactin. Ed. by. P. O. Hubinont, F. Leroy, C. Robyn and P. Leleux. Basel, München, New York: S. Karger. 118–129.
Strauss, F. (1944): Die Implantation des Keimes, die Frühphase der Placentation und die Menstruation. Bern: P. Haupt.
— (1960): Implantation und Implantationsvorbereitungen bei Säugetieren. Anat. Anz. **106/107**, Erg.-H. 57–75.
— (1967): Die normale Anatomie der menschlichen Placenta. In: Handb. spez. pathol. Anat. Histol. Ed. by E. Uehlinger, Berlin, Heidelberg, New York: Springer. Bd. **7/5**, 1–96.
— (1967): Uterine Gefäße und Nidation. Anat. Anz. **120** (Erg. H.), 237–241.
— (1978): Eine Neuuntersuchung der Implantation und Placentation bei *Microcebus murinus*. Mitt. Natf. Ges. Bern NF **35**, 105–119.
Tachi, C.; Tachi, S., Lindner, H. R. (1976): A morphological approach to the study of ovum implantation in the rat. In: Implantation of the Ovum. Ed. by K. Yoshinaga, R. K. Meyer and R. O. Greep. Cambridge, Mass., and London: Harvard University Press. 43–80.
Torbit, C. A.; Weitlauf, H. M. (1974): The effect of oestrogen and progesterone on CO_2 production by "delayed implanting" mouse embryos. J. Reprod. Fert. **39**, 379–382.
Warren, R. H.; Enders, A. C. (1964): An electron microscope study of the rat endometrium during delayed implantation. Anat. Rec. **148**, 177–195.
Weitlauf, H. M. (1973): Changes in the proteincontent of blastocyst from normal and delayed implanting mice. Anat. Rec. **176**, 121–124.
— (1974): Metabolic changes in the blastocysts of mice and rats during delayed implantation. J. Reprod. Fert. **39**, 213–224.
Wimsatt, W. A. (1975): Some comparative aspects of implantation. Biol. Reprod. **12**, 1–40.
Yoshinaga, K. (1976): Ovarian hormone secretion and ovum implantation. In: Implantation of the ovum. Ed. by K. Yoshinaga, R. K. Meyer and R. O. Greep. Cambridge, Mass., London: Harvard University Press. 3–17.

Anschrift des Verfassers: Prof. Dr. med. F. Strauss, Eichenrain 33, CH-3122 Kehrsatz

Ergänzende Untersuchungen am Gaumenfaltenmuster der Säugetiere

Von M. Eisentraut

Eingang des Ms. 9.5.1980

Abstract

Complementary studies on the pattern of palatal ridges in mammals

Studied as a complement to a former monograph (Eisentraut 1976) the pattern of palatal ridges of some mammals, not yet studied in this respect. Both members of the Giraffidae, viz. *Okapia* and *Giraffa*, and three further members of Bovidae exhibit the normal echelon type (Staffelmuster). Further investigations on Caviomorpha and Hesperomyinae support our first results: In the first group, all transitions from well developed palatal ridges to their complete reduction can be found. In the Indo-Australian myomorpha the pattern of palatal ridges of *Uromys* differs strongly – as also in the case *Phloeomys* and *Batomys* – from the pattern normally observed in the Muroidea. Members of the Bathyergidae exhibit strong reductions. In *Macropus robustus* an abnormal pattern of palatal ridges due to a skull injury and subsequent bone modification, is described.

U. S. Copyright Clearance Center Code Statement: 0044-3468/81/4602-0079 $ 2.50/0
Z. Säugetierkunde 46 (1981) 79–89

ISSN 0044-3468/InterCode: ZSAEA 7